

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 612.017.11:616.61-002.3:616-053.37

Батаева Е.П., Витковский Ю.А.

СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ ПРИ ПИЕЛО- И ГЛЮМЕРУЛОНЕФРИТЕ

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Росздрава (ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В.Говорин)

Болезни почек характеризуются высоким уровнем заболеваемости в молодом и детском возрасте, затяжным характером течения, сравнительно низкой эффективностью терапевтических мероприятий, нарастающим количеством поражений почек лекарственного генеза, достаточно высоким уровнем инвалидизации и смертности [3]. Ежегодные популяционные исследования свидетельствуют о постоянном нарастании частоты воспалительных заболеваний органов мочевой системы бактериальной природы, которые впоследствии иногда даже при адекватной терапии могут привести к склерозированию почечной ткани, что является частой причиной развития АГ, почечной недостаточности и других заболеваний в более позднем возрасте, и возможной гибели органа [2].

Из всех форм постинфекционного гломерулонефрита наиболее распространён (80-90% случаев) острый постстрептококковый гломерулонефрит (ОПГН, ОГН), который остаётся одной из современных проблем детской нефрологии [8]. Несмотря на благоприятный отдалённый прогноз, он может иметь достаточно тяжёлое течение и серьёзные осложнения в остром периоде [7].

В настоящее время активно изучаются иммунопатогенетические механизмы развития различных нефропатий. Одно и то же заболевание может протекать по-разному у пациентов одной возрастной группы. Неблагоприятное течение связано с единными механизмами, требующими дальнейшего изучения. Исследование гуморального иммунитета позволяет объяснить возможные причины особенностей течения болезни, предположить прогноз и, возможно, изменить терапевтическую тактику [4,6]. Свойства и клиническая значимость иммуноглобулинов и их подклассов изучались при детских инфекционных заболеваниях, аллергии, патологии верхних дыхательных путей, некоторых аутоиммунных за-

болеваниях, однако подробного их изучения при изучаемой нами патологии не проводилось [1].

Целью исследования явилась оценка содержания иммуноглобулинов А, М, G и его подклассов у детей при некоторых заболеваниях почек.

Материалы и методы исследования. Клиническую группу составили 58 детей обоего пола в возрасте от 1 до 14 лет, из них 24 ребёнка с ОПГН, 18 - с первичными пиелонефритами и 16 - с вторичными пиелонефритами (из них 10 больных имели пузырно - мочеточниковый рефлюкс I - IV степени, 4 - нефроптоз I-II степени, 2 - удвоение чашечно - лоханочной системы). Группу сравнения составили 30 здоровых детей обоего пола от 1 года до 14 лет. При диагностике использовались данные анамнеза, стандартные клинические, лабораторные критерии, и по показаниям проводилось рентгеноурологическое обследование. Все больные находились на стандартной терапии.

Забор материала клинической группы осуществлялся на базе Краевой Детской Клинической больницы в первые двое суток от момента госпитализации (в периоде активных проявлений), а также к моменту выписки, когда купировались клинические проявления и отмечалась нормализация или улучшение лабораторных показателей (в периоде обратного развития).

Состояние гуморального звена иммунитета мы оценивали по уровню иммуноглобулинов А, М, G, а также его субклассов (G_1, G_2, G_3, G_4) в крови больных детей с целью более точной характеристики состояния иммунной системы, поскольку каждый из них имеет свои особенности в механизмах осуществления защитной реакции [1]. Для определения концентрации иммуноглобулинов использовали наборы реагентов ЗАО "Вектор-Бест" (г. Новосибирск). Измерения проводили методом твердофазового ИФА. Статистическая обработка полученных данных осуществлена при помощи электронной программы (Microsoft Office 2003 for Windows XP Professional). Различия между двумя средними значениями при нормальном распределении признака и большой выборке оценивали по критерию Стьюдента. Различия сравниваемых показателей считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Исследования показали, что у детей с заболеваниями почек замечены разнонаправленные изменения в содержании иммуноглобулинов, наиболее выраженные в начальной стадии болезни (табл. 1).

Таблица 1.

Содержание иммуноглобулинов в периферической крови у детей при заболеваниях почек

Показатель	Содержание Ig _M M±m (мг/мл)					
	Контроль n=30	ОПГН n=24		ПН n=34		
		В начале лечения	В конце лечения	В начале лечения	В конце лечения	
Ig A общий	3,18±0,7	4,7±0,1* p<0,05	4,1±0,2	2,8±0,3	3,15±0,2	
Ig M	1,5±0,2	1,3±0,07	1,1±0,08	2,8±0,2* p<0,001	2,5±0,2* p<0,001	
Ig G общий	8,1±0,6	7,4±0,3	6,85±0,4	6,3±0,3* p<0,05	6,6±0,2* p<0,05	
Ig G ₁	6,3±0,4	4,8±0,6	5,0±0,6	5,6±0,5	6,1±0,2	
Ig G ₂	3,6±0,3	2,9±0,2	3,05±0,3	3,5±0,3	3,3±0,2	
Ig G ₃	0,4±0,05	1,2±0,2* p<0,001	0,75±0,1* p<0,005	0,6±0,1	0,4±0,06	
Ig G ₄	0,1±0,04	0,2±0,02* p<0,05	0,08±0,01	0,09±0,01	0,1±0,03	

Примечание: р - достоверность по сравнению с контролем

Установлено, что в группе детей с ОПГН концентрация общего IgA в период активных проявлений заболевания повышалась, составив 4,7±0,1 мг/мл, (p<0,05). Увеличение общего IgA осуществляется за счёт сывороточной фракции, которая оказалась более востребованной, так как осуществляет общую иммунную защиту, нейтрализуя токсические субстанции стрептококка. Секреторная фракция постоянно расходуется, осуществляя защитную функцию на слизистую мочевыводящих путей при воздействии выделяющимися с мочой токсическими субстанциями стрептококка и иммунными комплексами. В зависимости от тяжести клинических и лабораторных проявлений заболевания, изменений в концентрации иммуноглобулина не выявлены.

Зарегистрированные повышенные концентрации общего IgA при ОПГН свидетельствуют о напряжённом характере гуморального звена иммунитета при ОПГН. У детей с пиелонефритами содержание IgA не отличалось от нормальных значений на протяжении периода стационарного лечения и составило 2,8±0,3 мг/мл и 3,15±0,2 мг/мл соответственно (p>0,05).

В зависимости от нозологической формы отмечалось наибольшая концентрация его при обструктивных пиелонефритах, что свидетельствует о сравнительно большей необходимости активации иммунных резервов крови в условиях нарушенной уродинамики.

Значение IgM при ОПГН не изменилось в процессе наблюдения, составив соответственно 1,3±0,07 мг/мл и 1,1±0,08 мг/мл (p>0,05), так как первичное воздействие стрептококка предш-

ствует клиническим проявлениям заболевания, а активация IgM происходит при первичном контакте с чужеродным агентом. Можно предположить, что его повышение отмечалось в латентный период развития болезни при проникновении α -гемолитического стрептококка группы А (БГСА) в организм ребёнка.

Высокие показатели IgM отмечалось у больных с пиелонефритами, как в активную стадию (2,8±0,2 мг/мл, p<0,001), так и в период обратного развития (2,5±0,2 мг/мл, p<0,001), причём значения его при обструктивных пиелонефритах опять же превышали таковые у сравниваемой группы, поскольку нарушение тока мочи обеспечивает лучшие условия для жизни бактерий в интерстиции и чашечно-лоханочной системе. Иммуноглобулины класса M принимают активное участие в нейтрализации токсинов, опсонизации и уничтожении бактерий [6]. К концу стационарного лечения в группе детей с вторичными пиелонефритами установлено снижение концентрации IgM до 2,6±0,3 мг/мл в сравнении с началом заболевания (p<0,05), что соответствует уменьшению действия патогена на макроорганизм и стиханию активности патологического процесса (табл. 2). Итак, повышение содержания IgM может свидетельствовать о более выраженном воздействии бактерий и токсинов в данном случае и ещё раз подтверждает тот факт, что повышение IgM свидетельствует об активности процесса.

При исследовании обнаружены изменения и в содержании IgG и его субклассов при исследуемой патологии. В группе больных острым гломерулонефритом концентрация общего IgG соста-

Таблица 2

Содержание иммуноглобулинов в периферической крови у детей при пиелонефритах

Показатель	Здоровые дети (n=30)	Первичные пиелонефриты (n=18)		Вторичные пиелонефриты (n=16)	
		В начале заболевания	В конце заболевания	В начале заболевания	В конце заболевания
Ig A общий	3,18±0,7	2,5±0,3	2,9±0,25	3,6±0,5 $p_2 < 0,05$	3,5±0,3
Ig M	1,5±0,2	2,49±0,3* $p_1 < 0,05$	2,5±0,3 $p_1 < 0,05$	3,3±0,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	2,6±0,3 $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
Ig G общий	8,1±0,6	7,6±0,5	7,1±0,4	4,9±0,3 $p_1 < 0,001$	5,4±0,4 $p_1 < 0,001$
Ig G ₁	6,3±0,4	5,0±0,6	4,8±0,6	3,1±0,5 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	3,9±0,3 $p_1 < 0,05$
Ig G ₂	3,6±0,3	3,0±0,4	3,2±0,3	1,6±0,15 $p_1 < 0,05$	1,8±0,2 $p_1 < 0,005$
Ig G ₃	0,4±0,05	0,6±0,2	0,3±0,08	0,6±0,1	0,3±0,09
Ig G ₄	0,1±0,04	0,1±0,02	0,1±0,05	0,08±0,01	0,09±0,01

Примечание: p_1 - достоверность по сравнению с контролем; p_2 - достоверность по сравнению с первичными пиелонефритами; p_3 - достоверность по сравнению с началом заболевания

вила 7,4±0,3 мг/мл и 6,85±0,4 мг/мл ($p>0,05$), что не отличается от нормальных показателей. Подсчёт подклассов выявил разнонаправленные изменения в их содержании. Содержание IgG₃, в период активных проявлений повышалось в три раза с тенденцией к снижению к моменту выписки. Активация системы комплемента - один из ключевых моментов развития ОПГН. Подкласс IgG₃ обладает самой мощной способностью взаимодействовать с компонентом Cq₁, активируя её по классическому пути. Он имеет максимальное число степеней свободы, является наиболее активным, фиксирует комплемент и участвует в АЗКЦ, вызывая существенный повреждающий эффект, что важно при наличии большого количества иммунных комплексов.

Гиперпродукция IgG₃ может быть связана с синтезом аутоантител различной специфичности. При остром гломерулонефrite аутоиммунный механизм развития заболевания также имеет место, поскольку роль аутоантигенов выполняют собственные IgG, которые при воздействии токсинов стрептококка приобретают антигенные свойства. Эти антитела играют активную роль в патогенезе ОПГН, инициируя патологический процесс, и его высокие цифры говорят об агрессивности течения заболевания [1,5].

Выявленное повышение уровня IgG₄ в начале исследования является ответной реакцией организма на циркулирующие в кровотоке иммунные комплексы, а последующее его снижение до

нормального связано с быстрым выведением их из организма. Нормальное содержание общего иммуноглобулина G при повышенных IgG₃, IgG₄ является следствием того, что данные подклассы имеют изначально низкие количественные значения. Увеличение указанных субклассов IgG необходимо для опсонизации антигенов и осуществления "эффекторных функций". Иммуноглобулин хозяина приобретает свойства аутоантигена в процессе Fc-рецепции и последующей за этим конформации. Формирующиеся при этом анти-IgG и комплексы IgG - анти-IgG, накапливаемые в крови, активируют комплемент и "ищут" выхода через барьеры почечных гломерул. Депозиция IgG иммунных комплексов и C3 комплемента в области базальной мембранны приводит к гиперпродукции некоторых провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-8) и к созданию условий для иммунного воспаления и деструктивных процессов, дегенерации и атрофии почечных клубочков [5]. Эти процессы не прогрессируют при быстром восстановлении некоторых цитокинов в процессе лечения [5].

Содержание IgG₂ осталось нормальным в течение всего периода наблюдения, составив 2,9±0,2 мг/мл и 3,05±0,3 ($p>0,05$), и это можно расценивать, как нормальную иммунную реакцию на липополисахаридные антигены стрептококков группы А. Иммуноглобулины подкласса IgG₂ необходимы для активации системы комплемента, по альтернативному пути (без связывания с

C_1q компонентом), также характерному для ОПГН [3].

Содержание подкласса IgG₁ также не отличается от контроля на протяжении всего заболевания. IgG₁ выступает активатором системы комплемента, и также, как иммуноглобулин IgG₃, участвует в формировании аутоантител.

В группе больных с бактериально-воспалительными заболеваниями почек содержание общего IgG во время стационарного лечения отличалось от нормального и составило $6,3 \pm 0,3$ и $6,6 \pm 0,2$ мг/мл ($p < 0,05$) соответственно за счёт IgG₁, IgG₂, обнаруженных у детей при вторичных пиелонефритах. Снижение общего IgG при нормальном содержании его подклассов при первичных пиелонефритах можно расценивать как ранний диагностический критерий иммунодефицитного состояния у детей.

Обнаруженные низкие цифры общего IgG за счёт фракций IgG₁, IgG₂ при обструктивном пиелонефрите (табл.2) свидетельствуют о воздействии длительной антигенной стимуляции на развитие иммунодефицитного состояния при бактериально-воспалительном поражении почки в условиях хронического нарушения уродинамики. Субнормальная концентрация IgG₁ ассоциируется с общим вариабельным иммунодефицитом. Разницу в содержании подклассов IgG₁, IgG₂ между группами детей с пиелонефритами можно использовать в качестве ранней диагностики врождённых аномалий и перехода в хронический воспалительный процесс.

К моменту выписки некоторые показатели нормализуются в условиях снижения интенсивности воспалительной реакции. Сохраняющиеся изменения гуморального иммунитета при исследуемой патологии (повышенные IgG₃ при ОПГН, IgM пиелонефритах, сниженный уровень общего IgG) свидетельствует о продолжении действия иммунопатологических механизмов: элиминации антигена или его токсических субстанций, иммунных комплексов.

Полученные результаты можно считать индикаторами нарушений в иммунной системе, позволяющими осуществить более рациональный подход к проведению дальнейшего обследования и лечения больного. Более глубокое изучение патогенетических механизмов развития заболеваний способствует созданию прогностических

моделей и определению целесообразности и характера иммуномодулирующей терапии.

Выводы:

1. В группе детей с ОПГН в начале госпитализации повышаются концентрации IgA, IgG₃ и IgG₄ при нормальных значениях общего IgG. Уровень IgG₃ также поднимается относительно нормальных величин в периоде обратного развития заболевания.
2. У детей с бактериально-воспалительными почек снижается содержание общего IgG и повышается уровень IgM на протяжении всего периода стационарного лечения.
3. При вторичных пиелонефритах концентрации субклассов IgG₁, IgG₂ принимают низкие значения, которые сохраняются до момента выписки больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрюсова М.В. Свойства клинической значимости субклассов IgG / М.В. Андрюсова, М.А. Годков// Лабораторная диагностика.- 2006. - № 5. - С 12-18.
2. Игнатова М.С. Диагностика и лечение нефропатий у детей: Руководство для врачей/ М.С. Игнатова, Н.А. Коровина. М.: "Гоэтар -Медиа", 2007. -334с.
3. Литвицкий П.Ф. Патофизиология: Учебник для вузов/ П.Ф. Литвицкий - 4-е изд., перераб. и доп.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 496с.
4. Макарова Т.П. Роль нарушений иммунного статуса в развитии вариантов нефропатий у детей/ Т.П. Макарова, Е.В. Агафонова, В.С. Валиев// Нефрология и диализ.- 2000.- Т.2, №4.- С. 99 - 103.
5. Тотолян А.А. Критический анализ предполагаемых механизмов патогенеза постстрептококкового гломерулонефрита/ А.А. Тотолян, Л.А. Бурова// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2001. - Т3, №4.- С 316-323.
6. Чеботарёва В.Д. Циркулирующие иммунные комплексы и показатели клеточного и гуморального иммунитета при пиело- и гломерулонефrite у детей/ В.Д. Чеботарёва, И.В. Багдасарова// Педиатрия. - 2006.- №6. - С. 11 - 13.
7. Шишкян А.Н. Острый постстрептококковый гломерулонефрит у детей./ А.Н. Шишкян// Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. № 3, 2005.- С. 19-25.
8. Детская нефрология/ Под редакцией Н. Сигелла. Из книги "Педиатрия по Рудольфу", 21 издание. Под ред. К. Рудольфа и А. Рудольфа. М.: ПРАКТИКА, 2006. - 336 с.